

SENSIBILIDADE A ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS DE BACTÉRIAS ISOLADAS DE MASTITE BOVINA¹

E. O. COSTA², S. D. COUTINHO³, W. CASTILHO³ E C. M. TEIXEIRA³

ABSTRACT.-Costa E.O., Coutinho S.D., Castilho W. & Teixeira C.M. 1985 [Sensitivity of microorganisms isolated from bovine mastitis to antibiotics and chemotherapeutic drugs.] Sensibilidade a antibióticos e quimioterápicos de bactérias isoladas de mastite bovina. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 5(2): 65-69. Depto Med. Vet. Preventiva e Saúde Animal, Fac. Med. Vet. Zootec. USP, Cidade Universitária, São Paulo, SP 05508, Brazil.

Antibiotic and chemotherapeutic drug sensitivity of 951 cultures of *Staphylococcus* sp., 590 cultures of *Streptococcus* sp. and 550 cultures of *Corynebacterium* sp., isolates of bovine mastitis were studied. *Staphylococcus* sp. showed the highest levels of sensitivity (75-90%) to Cephalothin, Nitrofurantoin Vancomycin and Novobiocin: Complete resistance was seen against Phosphomycin, Polymyxin B, Colestin Sulphate and Rifamycin. In relation to *Streptococcus* sp., the most effective antibiotics were Chloramphenicol, Novobiocin and Vancomycin (72-77%). High levels of resistance (90-100%) were seen with Rifamycin, Streptomycin, Colestin Sulfate, Sulfamethoxazole, Phosphomycin and Polymyxin B. As for the cultures of *Corynebacterium* sp., the greatest sensitivity was seen with Cephalosporin (100%), followed by Erythromycin, Chloramphenicol, Gentamycin, Kanamycin, Tetracycline, Carbenicillin and Tobramycin (80-97%). None of the samples of *Corynebacterium* sp. studied showed complete resistance to any of the drugs tested.

INDEX TERMS: *in vitro* sensitivity, antibiotics, chemotherapeutic drugs, mastitis, cattle.

SINOPSE.- Estudou-se *in vitro* a sensibilidade a antimicrobianos de 951 amostras de bactérias do gênero *Staphylococcus*, 590 amostras do gênero *Streptococcus* e 550 do gênero *Corynebacterium*, isoladas de mastites bovinas. Obtiveram-se os seguintes resultados em relação às bactérias do gênero *Staphylococcus*: os maiores índices de sensibilidade (75 a 90%) foram os observados frente à cefalosporina, nitrofurantoina, vancomicina e novobiocina. Observou-se 100% de resistência frente à fosfomicina, polimixina B, sulfato de colistina e rifamicina. Em relação a *Streptococcus* sp., os antimicrobianos mais efetivos foram cloranfenicol, novobiocina e vancomicina (sensibilidade de 72 a 77%). Altos índices de resistência (90 a 100%) foram observados frente à rifamicina, estreptomina, sulfato de colistina, sulfametoxazol, fosfomicina e polimixina B. Quanto às amostras de *Corynebacterium* sp., a maior sensibilidade foi observada frente à cefalosporina (100%), seguida da eritromicina, cloranfenicol, gentamicina, canamicina, tetraciclina, carbenicilina e tobramicina (97 a 80%). Não foi observada resistência máxima (100%) aos antimicrobianos nas amostras de *Corynebacterium* sp. estudadas.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Sensibilidade *in vitro*, antimicrobianos, mastite, bovinos.

INTRODUÇÃO

A mastite é o maior problema sanitário da exploração leiteira, encurtando a vida produtiva dos animais e causando sérios prejuízos econômicos (Blosser 1977). A natureza infecciosa da mastite foi constatada por Franck em 1876. Posteriormente, verificou-se ser a forma mais prevalente, somando então aos aspectos já citados, sua importância em saúde pública.

No controle dessa afecção têm sido empregados antibióticos e quimioterápicos. A sulfanilamida foi o primeiro quimioterápico empregado no tratamento de mastite bovina em 1937, por Aloom, enquanto que a primeira referência do uso de antibióticos data de 1940, quando Little et al. utilizaram a gramicidina.

Limitação ao uso dos antimicrobianos é representada pela crescente resistência dos microrganismos. Já em 1948, Barber e Rozwadowska-Dowsenko observaram evolução de resistência em amostras de *Staphylococcus* sp. isoladas em um hospital londrino: 14,1% dos *Staphylococcus* sp. isolados em 1946 eram resistentes à penicilina; 38% em 1947 e 59% em 1948. Jacquet (1953) assinalou que o emprego de antibióticos nas mastites resultara em seleção de espécies resistentes aos mesmos, no desaparecimento de certos germes a eles sensíveis e no aumento do número de mastites provocadas por outros germes não habitualmente ligados a esses processos.

Foi objetivo deste trabalho avaliar a situação da sensibilidade dos microrganismos mais prevalentes na etiologia da mastite infecciosa bovina frente aos antimicrobianos. A escolha desses microrganismos baseou-se em trabalho dos autores (Costa et al. 1983) sobre a etiologia da mastite bovina no Estado de São

¹ Aceito para publicação em 11 de fevereiro de 1985.

² Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Cidade Universitária, São Paulo, SP 05508.

³ Estagiários do Depto Med. Vet. Preventiva e Saúde Animal, USP, Cidade Universitária, São Paulo, SP 05508.

Paulo, quando se constatou o predomínio dos gêneros *Staphylococcus* (49,23%), *Streptococcus* (27,08%) e *Corynebacterium* (30,67%) nas 2.533 amostras de leite analisadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudou-se a sensibilidade *in vitro* frente a antibióticos e quimioterápicos de 951 amostras do gênero *Staphylococcus*, 590 amostras de *Streptococcus* e 550 amostras de *Corynebacterium*. Essas cepas foram isoladas de leite de vacas com mastite, em estudo realizado em 32 diferentes propriedades de exploração leiteira, localizadas em 18 municípios do Estado de São Paulo, Brasil.

No exame microbiológico procedeu-se ao isolamento e identificação das colônias conforme a seguinte metodologia: as amostras foram semeadas em ágar infusão cérebro-coração, ágar sangue acetato de tálio-esculina-cristal violeta, ágar Levine, "manitol salt agar" e ágar Sabouraud dextrose com cloranfenicol (100 mg). Após exame bacterioscópico das colônias isoladas, procedeu-se à identificação bioquímica segundo

Lenette et al. (1974), sendo os microrganismos classificados de acordo com Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (Buchanan e Gibbons 1974).

O antibiograma foi realizado em meio de Mueller & Hinton, método de difusão, segundo a técnica de Bauer et al. 1966, conforme orientação do Projeto Coba, implantado desde 1980, que propõe uniformização da metodologia no Brasil. Foram testados 21 antibióticos e quatro quimioterápicos, nas seguintes concentrações: ácido nalidíxico (30 µg); ampicilina (30 µg); ampicilina (10 µg); canamicina (30 µg); carbenicilina (100 µg); cefalosporina (30 µg); cloranfenicol (30 µg); eritromicina (15 µg); estreptomina (10 µg); fosfomicina (50 µg); gentamicina (10 µg); lincomicina (2 µg); neomicina (30 µg); nitrofurantoína (300 µg); novobiocina (30 µg); oxacilina (5 µg); penicilina (6 µg); polimixina B (300 UI); rifamicina (5 µg); sulfametoxazol (23,75 µg); sulfato de colistina (10 µg); tetraciclina (30 µg); trimetoprim (1,25 µg); tobramicina (10 µg); vancomicina.

Ácido nalidíxico, estreptomina, neomicina, nitrofurantoína, novobiocina, polimixina B, sulfato de colistina e vancomicina não foram testados frente às amostras do gênero *Corynebacterium*, dada a alta sen-

Quadro 1. *Antibiogramas de 951 amostras de Staphylococcus, 590 amostras de Streptococcus e 550 amostras de Corynebacterium, associados à mastite bovina, Estado de São Paulo, 1983*

Antibióticos	<i>Staphylococcus sp.</i>			<i>Streptococcus sp.</i>			<i>Corynebacterium sp.</i>		
	R(%) ^a	I(%)	S(%)	R(%)	I(%)	S(%)	R(%)	I(%)	S(%)
Penicilina (6 µg)	92	2	6	60	5	35	84	3	13
Tetraciclina (30 µg)	76	4	20	55	15	30	9	7	84
Lincomicina (2 µg)	62	0	38	60	4	36	60	0	40
Canamicina (30 µg)	32	16	43	54	0	46	15	0	85
Eritromicina (15 µg)	44	5	51	38	0	62	3	0	97
Cloranfenicol (30 µg)	57	17	26	28	0	72	9	0	91
Gentamicina (10 µg)	32	13	55	38	19	43	7	3	90
Ampicilina (10 µg)	41	16	43	75	0	25	87	0	13
Oxacilina (5 µg)	66	4	30	83	0	17	87	0	13
Cefalosporina (30 µg)	6,5	3,5	90	46	2	52	0	0	100
Carbenicilina (100 µg)	47	12	41	31	20	49	6	10	84
Rifamicina (5 µg)	100	0	0	90	0	10	50	0	50
Fosfomicina (50 µg)	100	0	0	98	2	0	74	0	26
Tobramicina (10 µg)	27	12	51	60	31	9	13	7	80
Amicacina (30 µg)	40	25	35	82	4	14	30	21	49
Sulfametoxazol (23,75 µg)	80	9	11	96	0	4	-	-	-
Sulfametoxazol/Trimetoprim (23,75 µg) (1,25 µg)	45	0	55	54	0	46	23	0	77

^a R = resistência, I = reação intermediária, S = sensibilidade.

Quadro 2. *Antibiogramas de 951 amostras de Staphylococcus e 590 amostras de Streptococcus, associadas à mastite bovina, Estado de São Paulo, 1983*

Antibióticos	<i>Staphylococcus sp.</i>			<i>Streptococcus sp.</i>		
	R(%) ^a	I(%)	S(%)	R(%)	I(%)	S(%)
Novobiocina (30 µg)	18	7	75	14	10	76
Vancomicina	18	0	82	15	8	77
Estreptomina (10 µg)	65	25	10	91	9	0
Nitrofurantoína (300 µg)	18	0	82	36	0	64
Neomicina (30 µg)	28	8	64	67	0	33
Sulfato Colistina (10 µg)	100	0	0	95	0	5
Ac. Nalidíxico (30 µg)	88	12	0	55	35	10
Polimixina B (300 UI)	100	0	0	100	0	0

^a R = resistência, I = reação intermediária, S = sensibilidade.

sibilidade apresentada por esse gênero frente a vários outros antimicrobianos.

A interpretação dos antibiogramas foi realizada pela medida do diâmetro do halo de inibição, comparada às tabelas padrões de difusão desses antimicrobianos. As concentrações, bem como o critério de interpretação foram os recomendados pela World Health Organization (1977) e pelo NCCLS (1979).

RESULTADOS

Os resultados obtidos estão apresentados nos Quadros 1 e 2. Verifica-se que a resistência (R) observada em relação às amostras do gênero *Staphylococcus* variou de 6,5 a 100%. A cefalosporina foi o antibiótico mais eficiente, frente ao qual se observou sensibilidade (S) de 90%. Também foi alta a sensibilidade frente à novobiocina (75%), vancomicina (82%) e nitrofurantoína (82%). As amostras de *Staphylococcus sp.* apresentaram 100% de resistência frente a rifamicina, fosfomicina, sulfato de colistina e polimixina B.

Em relação ao gênero *Streptococcus*, a resistência variou de 14 a 100%. Os antimicrobianos mais efetivos foram cloranfeni-

col (72% S), novobiocina (76% S), vancomicina (77% S). Altas percentagens de resistência foram verificadas frente à polimixina B (100%), fosfomicina (98%), sulfametoxazol (96%), sulfato de colistina (95%), estreptomina (91%) e rifamicina (90%).

A resistência das amostras de *Corynebacterium sp.* frente aos antimicrobianos variou de 0 a 87%. Observou-se 100% de sensibilidade à cefalosporina. *Corynebacterium sp.* mostrou-se muito sensível a vários antimicrobianos: tobramicina (80%), carbenicilina (84%), tetraciclina (84%), canamicina (85%), gentamicina (90%), cloranfenicol (91%) e eritromicina (97%).

Para melhor visualização dos resultados, a sensibilidade apresentada pelos diferentes microrganismos foi agrupada em faixas de porcentagens nos Quadros 3, 4 e 5.

DISCUSSÃO

É sabido que a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos pode ser natural (Bryan 1982), como o observado com a polimixina B e sulfato de colistina em relação às bactérias Gram positivas, explicando a alta percentagem de resistência

Quadro 3. *Antibiogramas de 951 amostras de Staphylococcus associadas à mastite bovina, Estado de São Paulo, 1983, agrupados em faixas de percentagem de sensibilidade*

Sensibilidade %	Antimicrobianos
0	Rifamicina, fosfomicina, sulfato de colistina, polimixina B
1—25	Penicilina, tetraciclina, sulfametoxazol, ácido nalidíxico
26—50	Lincomicina, cloranfenicol, oxacilina, estreptomina
51—75	Canamicina, eritromicina, gentamicina, ampicilina, carbenicilina, tobramicina, amicacina, sulfametoxazol/trimetoprim, neomicina
76—99	Novobiocina, vancomicina, nitrofurantoína, cefalosporina

Quadro 4. *Antibiogramas de 590 amostras de Streptococcus associadas à mastite bovina, Estado de São Paulo, 1983, agrupados em faixas de percentagem de sensibilidade*

Sensibilidade %	Antimicrobianos
0	Polimixina B
1—25	Ampicilina, oxacilina, rifamicina, fosfomicina, amicacina, sulfametoxazol, estreptomina, sulfato de colistina
26—50	Penicilina, tetraciclina, lincomicina, canamicina, tobramicina, sulfametoxazol/trimetoprim, neomicina, ácido nalidíxico
51—75	Eritromicina, cloranfenicol, gentamicina, cefalosporina, carbenicilina, nitrofurantoína.
76—99	Novobiocina, vancomicina

Quadro 5. *Antibiogramas de 550 amostras de Corynebacterium associadas à mastite bovina, Estado de São Paulo, 1983, agrupados em faixas de percentagem de sensibilidade*

Sensibilidade %	Antimicrobianos
1—25	Penicilina, ampicilina, oxacilina
26—50	Lincomicina, fosfomicina, rifamicina
51—75	Amicacina
76—99	Tetraciclina, canamicina, eritromicina, cloranfenicol, gentamicina, carbenicilina, tobramicina, sulfametoxazol/trimetoprim
100	Cefalosporina

obtida neste estudo. A resistência pode ser adquirida através da mutação de genes cromossômicos ou da transferência de genes extracromossômicos, em plasmídeos (Amato Neto et al. 1978, Lacey 1980). Como exemplo de resistência adquirida através da mutação temos a impermeabilização da membrana bacteriana aos aminoglicosídeos amicacina, gentamicina, neomicina, estreptomina, tobramicina (Hull et al. 1976). A resistência a esse mesmo grupo de antibióticos também pode ser mediada por plasmídeos, através da produção de enzimas inativadoras adenil, acetil e fosfotransferases (Mandell et al. 1979, Knight & Casewell 1981). A resistência apresentada aos aminoglicosídeos variou de 65% à estreptomina a 27% à tobramicina em relação aos estafilococos e 91% à estreptomina a 32% à gentamicina em relação aos estreptococos.

Os aminoglicosídeos são pouco eficazes frente aos microrganismos Gram positivos, à exceção do gênero *Staphylococcus* (Fonseca 1982), o que também se verifica neste estudo, uma vez que as amostras do gênero *Streptococcus* mostraram, no geral, sensibilidade bem menor aos aminoglicosídeos, quando comparadas às do gênero *Staphylococcus*.

Dada a estrutura semelhante de alguns antibióticos, observa-se muitas vezes a ocorrência de resistência cruzada, como é o caso da penicilinase produzida pelas amostras de *Staphylococcus sp.*, que hidrolizam o anel β -lactâmico presente nas penicilinas, carbenicilina, oxacilina, ampicilina, amoxicilina, e nas cefalosporinas, cefalotina, cefoxitina, cefaloridina (Giambiagi et al. 1983).

A resistência observada pelas amostras de *Staphylococcus sp.* às penicilinas variou de 41% (ampicilina) a 92% (penicilina). Em relação à cefalosporina a resistência observada foi bem menor, da ordem de 6,5%, já que estruturalmente o seu anel β -lactâmico se encontra menos exposto à ação das β -lactamases. Nas amostras do gênero *Streptococcus*, a resistência às penicilinas variou de 31% à carbenicilina a 83% à oxacilina.

Entre os antibióticos heterosídeos, como a lincomicina, e os macrolídeos, como a eritromicina (heterosídeo com anel macrolídeo delactona no núcleo) pode ocorrer resistência cruzada total ou parcial (Fonseca 1982). Pela análise dos resultados verifica-se que a resistência apresentada pelos microrganismos testados foi da ordem de 60% frente à lincomicina, maior que a observada frente à eritromicina, em relação a qual 44% das amostras de *Staphylococcus sp.* e 38% das amostras de *Streptococcus sp.* foram resistentes.

A ação bacteriostática das tetraciclina é exercida ao nível da subunidade 30 S do ribossomo bacteriano, inibindo o acoplamento entre o RNA transportador e o RNA mensageiro; como consequência da não leitura do RNA mensageiro, as proteínas não são produzidas (Bryan 1982). A ação bacteriostática do cloranfenicol situa-se ao nível da subunidade 50 S; não permitindo a união dos aminoácidos, formam-se peptídeos e dipeptídeos, mas não a proteína completa. Os mecanismos de resistência apresentados pelos microrganismos em relação a esses dois antimicrobianos de amplo aspecto podem ser tanto mediados por plasmídeos (produção de enzimas inativadoras) como por mutação (impermeabilização) da membrana bacteriana (Bryan 1982). A resistência observada no presente estudo frente às tetraciclina foi de 76% pelos estafilococos e 55%

pelos estreptococos; ao cloranfenicol foi de 57% pelos estafilococos e 28% pelos estreptococos.

Os menores índices de resistência apresentados pelos microrganismos testados foram os observados frente à vancomicina, novobiocina e nitrofurantoína (nitrofurano). Respectivamente, 18% das amostras de estafilococos e 15% das amostras de estreptococos foram resistentes a vancomicina; 18% das de estafilococos e 14% das de estreptococos, foram resistentes à novobiocina, e 18% das de estafilococos e 36% das de estreptococos à nitrofurantoína.

Em relação à associação de antimicrobianos, os dados obtidos vieram a confirmar o sinergismo existente entre as sulfonamidas e o trimetoprim, pois frente ao sulfametoxazol encontram-se resistências de 80% entre os *Staphylococcus sp.* e de 96% entre os *Streptococcus sp.* Já com a associação do sulfametoxazol e trimetoprim, essas percentagens baixaram muito: 45% entre os *Staphylococcus sp.* e 54% entre *Streptococcus sp.* Contudo, deve-se considerar que associações entre diferentes antimicrobianos também podem gerar antagonismo (Fonseca 1982).

Nenhuma amostra de *Staphylococcus sp.* ou *Streptococcus sp.* apresentou 100% de sensibilidade a qualquer dos antimicrobianos testados e grande parte delas encontra-se na faixa abaixo de 50%. Ao contrário, *Corynebacterium sp.* apresentou sensibilidade acima de 75% à maior parte dos antimicrobianos.

Apesar da alta sensibilidade apresentada *in vitro*, sabe-se que o que compromete o tratamento das corinebacterioses é o difícil acesso dos antimicrobianos ao agente, devido à reação tecidual determinada por esse microrganismo no hospedeiro (Heindrich & Renk 1969).

Lacerda et al. (1954) em 88 amostras, Figueiredo (1959) em 99 amostras, e Cury (1977) em 76 amostras verificaram a sensibilidade de microrganismos isolados de mastite bovina no Brasil. A limitação encontrada na comparação com esses estudos deve-se à falta de uniformidade das técnicas empregadas. Os dados dos Quadros 1 e 2 salientam a alta resistência apresentada pelos microrganismos dos gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus* frente aos antimicrobianos utilizados. Esses resultados estão de acordo com os verificados por Ferreiro (1980), quando o autor compara os padrões de suscetibilidade de *Staphylococcus aureus* isolados, no Rio Grande do Sul (Brasil) e na Califórnia (Estados Unidos), do leite de vacas com mastite, concluindo que as amostras brasileiras revelaram maior resistência a todos os antimicrobianos estudados em relação às cepas californianas.

A alta percentagem de resistência apresentada pelos microrganismos reflete a pressão seletiva exercida pelo uso indiscriminado e inadequado de antimicrobianos. Como foi mencionado ao ser citado o trabalho de Ferreiro (1980), o nível de resistência observado no Brasil é maior do que o verificado em outros países (Dupont 1980, Davidson et al. 1982, Singh & Baxi 1982, Valente 1978, Ruffo et al. 1981), evidenciando a necessidade de estudos periódicos que venham determinar a evolução de resistência e que constituam suporte adequado para a orientação terapêutica a nível clínico.

Concluindo, cabe ressaltar que os testes de sensibilidade foram efetuados *in vitro*, com uma confrontação direta entre o

antimicrobiano e o microrganismo, não havendo, portanto, interferência, em sua ação, de fatores como: 1) produção de leite, a qual pode diluir o antimicrobiano e impedir que seja atingida a concentração adequada para sua ação; 2) reação tecidual de fibrosamento, que limitaria o acesso do antimicrobiano ao local de infecção; 3) veículo utilizado no tratamento. Por outro lado, no teste *in vitro* não são medidos os mecanismos de defesa do próprio organismo animal, que podem, muitas vezes, potencializar a ação do antimicrobiano e mesmo levar à cura espontânea (Guidry et al. 1980a, b, c).

Agradecimentos. - Os autores agradecem a colaboração das médicas veterinárias Vania Maria de Carvalho e Ligia Regina Fróes Lopes, estagiárias do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, à Srta. Ana Maria Schmidt, médica veterinária da Prefeitura Municipal de São Paulo, e ao Dr. Nilsson R. Benites, Veterinário Clínico.

REFERÊNCIAS

- Allot A.J. 1937. The treatment of bovine mastitis with sulfanilamide. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 91: 588-96.
- Amato Neto V., Baldy J.L.S., Levi G.C., Mendonça J.S., Oselka G.W., Trabulsi L.R. & Vasconcelos H. 1978. Antibióticos na prática médica. 2ª ed. Gremek, São Paulo.
- Barber M. & Rozwadowska-Dowsenko M. 1948. Infection by penicillin resistant staphylococci. *Lancet* 2: 641-44.
- Bauer A.W., Kirby W.M.M., Sherris J.C. & Tuck M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Path.* 45: 493-496.
- Blosser T.H. 1977. Economic losses from and the National Research Program on Mastitis in the United States. *J. Dairy Sci.* 62: 119-127.
- Bryan L.E. 1982. Bacterial resistance and susceptibility to chemotherapeutic agents. Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Buchanan R.E. & Gibbons N.E. ed. 1974. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 8th ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Costa E.O., Coutinho S.D., Castilho W., Teixeira C.M., Gambale W., Gandra C. & Pires M.F.C. 1983. Estudo da etiologia bacteriana de mastite bovina no Estado de São Paulo, Brazil. *Anais IX Congr. Latino-Americano Microbiol.*, S. Paulo, p. 192.
- Cury R. 1977. Sensibilidade de agentes bacterianos encontrados na mastite bovina, no Estado de São Paulo, à ação de antibióticos e quimioterápicos. *Revta Fac. Med. Vet. Zootec., Univ. S. Paulo* 14(2): 301-308.
- Davidson D.I.M., Babish J.G. & Dunny G.M. 1982. Bovine mastitis: antimicrobial resistance patterns. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 180(2): 153-155.
- Dupont J.P.L. 1980. L'infection mammaire inapparente: agents microbiens en cause et antibioresistance. These pour le Doctorat Vétérinaire, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Paris.
- Ferreiro L. 1980. Susceptibility patterns of bovine milk strains of *Staphylococcus aureus* originated from herds in USA (CA) and Brazil (RS). *Arqs. Esc. Vet. UFMG, Belo Horizonte*, 32(3): 393-406.
- Figueiredo J.B. 1959. Estudo sobre a mamite bovina no município de Betim, Minas Gerais. Comparação dos métodos de diagnóstico, frequência e sensibilidade dos germes isolados. Tese Prof. Cat. Esc. Sup. Vet., Univ. Rural Est. Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Fonseca A.L. 1982. Conceitos gerais sobre antimicrobianos. *Clínica Médica, Rio de J.* 1(1): 4-50.
- Franck L. 1876. Zur Ätiologie der Euterentzündung. *Tierärztl. Wschr.* 2: 456-458.
- Giambiagi M., Noletto A.L.S. & Penido E.G.C. 1983. A screening of resistance and virulence factors in *Staphylococcus aureus*. *Revta Microbiol.*, Rio de J., 14 (2): 144-149.
- Guidry A.J., Paape M.P. & Pearson R.E. 1980a. Effect of udder inflammation on milk immunoglobulins and phagocytosis. *Am. J. Vet. Res.* 41(5): 751-753.
- Guidry A.J., Pearson R.E., Paape M.J. & Williams W.F. 1980b. Relationship among leukocyte phagocytosis, milk immunoglobulins, and susceptibility to intramammary infection. *Am. J. Vet. Res.* 41(7): 997-1001.
- Guidry A.J., Paape M.J., Pearson R.E. & Williams W.F. 1980c. Effect of local immunization of the mammary gland on phagocytosis and intracellular kill of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear neutrophils. *Am. J. Vet. Res.* 41(9): 1427-1431.
- Heindrich H.J. & Renk W. 1969. Enfermedades de las glandulas mamarias em los animales domesticos. 1ª ed. Editorial Labor, Barcelona.
- Hull R., Klinger J.E. & Moodey E.M.M. 1976. Isolation and characterization of mutants of *E. coli* K12 resistant to the new aminoglycoside antibiotic amikacin. *J. Gen. Microbiol.* 94:389.
- Jacquet M. 1953. Mamites et antibiotiques. *Les cahiers de Medicine Vétérinaire* 22(4): 110-111.
- Knight S. & Casewell M. 1981. Dissemination of resistance plasmids among gentamicin resistant enterobacteria from hospital patients. *British Medical Journal*, 283(19): 755-756.
- Lacerda Jr. P.M.G., Freitas D.C. & Zani Neto L. 1953-54. Estudos sobre mastites bovinas. II. Verificação da sensibilidade de agentes etiológicos de mastites bovinas à penicilina e estreptomina. *Revta Fac. Med. Vet. S. Paulo* 5(1): 65-71.
- Lacey R.W. 1980. Evidence for two mechanisms of plasmid transfer in mixed cultures of *Staphylococcus aureus*. *J. Gen. Microbiol.* 119: 423-435.
- Lenette L.H., Spaulding E.H. & Truant J.P. 1974. *Manual of clinical microbiology*. 2nd ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- Little R.B., Dubois R.J. & Hotchkiss R.D. 1940. The effect of gramicidin suspended in mineral oil on streptococci of bovine mastitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 45: 462-63.
- Mandell G.L., Douglas R.G. & Bennet J.E. 1979. *Principles and practice of infectious diseases*. John Wiley & Sons, New York.
- NCCLS 1979. *Approved Standard ASM-2*. 2nd. ed., p.1-14.
- Ruffo G., Nelli A. & Brunner F. 1981. Aspetti attuali sull antibiotico resistenza dagli staphilococchi isolati da mastite bovina. *Atti. Soc. Ital. Scien. Vet.* 35: 760-761.
- Singh K.B. & Baxi K.K. 1982. Studies on the etiology, *in vitro* sensitivity and treatment of subclinical mastitis in milk animals. *Indian Vet. J.* 59(3): 191-198.
- Valente C. 1978. Indagine sulla diffusione della mastite bovina in provincia di Perugia. *Arch. Vet. Italiano* 29(5/6): 139-140.
- WHO 1977. Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series n° 610*, p. 98-128.